



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre : Regina Lugo Ortíz	
Matrícula : 2153026747	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica <input type="checkbox"/>
Domicilio : Hacienda de Torrecillas 12-4, Villa Quietud, Coyoacán, CDMX C.P. 04960	
Teléfono : 7751896191	Celular : 7751896191
Correo Electrónico : regilugoo@gmail.com	CURP : LUOR960907MHGGRG08

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :	Identificación de los perfiles de liberación del clorhidrato de verapamilo en comprimidos mediante el aparato de paletas y celda de flujo continuo						
Lugar donde se realizó el Servicio Social :	Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia N-102 UAM-X						
Dependencia :	Universidad Autónoma Metropolitana						
Entidad Federativa :	Distrito Federal						
Municipio :	Localidad : Coyoacán						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	20	11	2019		20	5	2020

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 3.- Público <input type="checkbox"/>	Tipo: 2.- Interno <input type="checkbox"/>
Orientación: 8.- Salud, Alimentación Y Nutrición <input type="checkbox"/>	

FIRMAS

M. en C. José Raúl Medina López No. Ec. 23981

Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico

Regina Lugo Ortíz

Alumno
Nombre, firma

Dr. Juan Carlos Ruiz Segura No. Ec. 40112

Asesor Ext
Nombre, firma y No.

QFB. Mario González Torres

Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

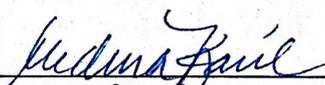
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Ciudad de México a 15 de septiembre de 2020.

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento Sistemas Biológicos
P R E S E N T E

Por medio de la presente nos permitimos comunicar a usted que la alumna **Regina Lugo Ortíz** con matrícula: **2153026747**, cumplió su Servicio Social del **10 de noviembre al 20 de mayo de 2020**, trabajando en el proyecto: **"Identificación de los perfiles de liberación del clorhidrato de verapamilo en comprimidos mediante el aparato de paletas y celda de flujo continuo"**, cubriendo un total de **480** horas.

À T E N T A M E N T E



M. en C. José Raúl Medina López



Dr. Juan Carlos Ruiz Segura

c.c.p. Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de CBS.

UNIDAD XOCHIMILCO

Calz. del Hueso 1100 Col. Villa Quietud Deleg. Coyoacán CP 04960 México DF, Tel. 5483-7000 ext. 3445.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO



División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Departamento de Sistemas Biológicos
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Informe de actividades del Servicio Social: Identificación de los perfiles de liberación del Verapamilo en comprimidos mediante aparato de paletas y celda de flujo continuo

Proyecto genérico correspondiente a: Evaluación de productos relacionados con la salud.

Alumno: Regina Lugo Ortiz
Matricula: 2153026747

Asesores: M. en C. José Raúl Medina López
Dr. Juan Carlos Ruiz Segura

Lugar de realización: Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia
N-102, UAM-X.

Fecha de inicio del proyecto: 20 de noviembre 2019.
Fecha de término del proyecto: 20 de mayo 2020.

Septiembre 2020

ÍNDICE

1.-INTRODUCCIÓN	3
2.-MARCO TEÓRICO	4
Aspectos generales	4
Fármacos antagonistas de los canales de calcio	4
Mecanismo de acción	4
Farmacocinética	5
Fármacos antiarrítmicos	5
Efectos adversos del Verapamilo	6
Propiedades fisicoquímicas	6
Disolución	7
Disolución sólida	7
Disolución de partículas	7
Pruebas de disolución de productos sólidos	7
Aparatos de disolución	8
Perfiles de disolución	10
Evaluación de los perfiles de disolución	10
Validación del método analítico	11
3.-OBJETIVOS	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos	12
4.-DESARROLLO EXPERIMENTAL	13
Producto	13
Uniformidad de contenido	13
Valoración	13
Prueba de estabilidad	13
Prueba de influencia del filtro	13
Validación con el fármaco	14
Validación con el medicamento	14
Perfiles de disolución	15
Análisis de datos	16
5.-RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	17
Uniformidad de contenido	17
Valoración	17
Prueba de estabilidad	17
Prueba de influencia del filtro	17
Validación con el fármaco	18
Validación con el medicamento	19
Perfiles de disolución	21
Análisis de perfiles	25
Comparación con parámetros de modelo independiente	25
Comparación con parámetros de modelo dependiente	26
6.- OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS	27
7.-CONCLUSIONES	27
8.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
9.-RESUMEN	31

1.-INTRODUCCIÓN

La calidad y efectividad de los medicamentos no depende únicamente de la presencia del principio activo en el producto medicinal, sino también depende de la forma en que este principio activo llegará al tejido diana para ejercer su acción. A través del estudio de la farmacodinamia de un medicamento, se determina la relación que existe entre la formulación y los efectos farmacológicos del medicamento. (1)

El proceso de liberación de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, mayoritariamente de administración oral se compone de varios subprocesos: disgregación de la forma agregada, disolución del fármaco en el medio y, por último, en el supuesto de haber sido administrado el medicamento a un organismo vivo, difusión del principio activo en la solución hacia el lugar de absorción (paso a través de la membrana). En esta secuencia, la velocidad de disolución del fármaco, en general, se considera como una de las fases más importantes, puesto que, salvo excepciones, resulta ser el factor limitativo de la liberación y, por consiguiente, de la absorción. (1)

Debido a que no existe otra prueba de rendimiento in vitro con un vínculo tan cercano con el rendimiento in vivo, los estudios de disolución y liberación de fármacos son un requisito reglamentario para el desarrollo y la aprobación final de todos los productos farmacéuticos orales sólidos. Múltiples enfoques e instrumentos están disponibles para caracterizar la liberación del fármaco, lo que refleja la multitud de diseños de formas de dosificación y sus propiedades distintivas. (2)

Verapamilo es un agente de bloqueo de los canales de calcio (CCB) oral e intravenoso. Es útil para el tratamiento de la angina, la hipertensión y la taquiarritmia supraventricular. El verapamilo se considera un agente antiarrítmico de clase IV y es más efectivo que la digoxina para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular. También se ha descrito como un inhibidor de la glucoproteína P que puede mejorar la respuesta a la quimioterapia al reducir la resistencia de las células cancerosas a los agentes antineoplásicos. Estudios recientes sobre el revelan que altas dosis del fármaco son positivas en el tratamiento de la cefalea. La dosis de verapamilo utilizada para la cefalea es aproximadamente el doble de la dosis utilizada en la enfermedad cardiovascular. (3) Con la formulación de liberación inmediata se absorbe más del 90 % de la dosis administrada por vía oral de verapamilo. Debido a la rápida biotransformación en su primer paso a través de la circulación portal, la biodisponibilidad varía del 20 al 35 %. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1 y 2 horas después de la administración oral. La vida media de eliminación promedio en estudios de dosis única varió de 2.8 a 7.4 horas. Administrado por vía oral sufre un metabolismo extenso en el hígado. (4)

En este trabajo se determinarán los perfiles de disolución del Verapamilo en comprimidos de 40 mg (Dilacorán®) utilizando el Aparato 2 USP (paletas) Sotax AT-7 Smart y el Aparato 4 USP (celda de flujo continuo) Sotax CE-6 con el fin de dar seguimiento a la calidad de los medicamentos para el corazón que se comercializan en el mercado nacional.

2.-MARCO TEÓRICO

Aspectos generales

El verapamilo 2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil-metilamino]-2-propan-2-ilpentanonitrilo (Figura 1) es un bloqueador de los canales de calcio tipo L utilizado en el tratamiento de la hipertensión, la angina de pecho y la arritmia cardíaca. (2)

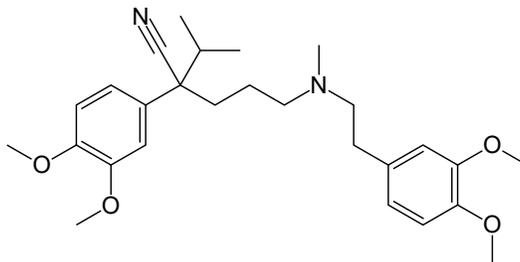


Figura 1. Estructura química del Verapamilo

Fármacos antagonistas de los canales de calcio

Durante una excitación eléctrica de la membrana celular de las células musculares cardíacas y de las células musculares lisas circulan distintas corrientes de iones, entre ellas una corriente de calcio. (5) Se denominan antagonistas del calcio a un grupo muy heterogéneo de fármacos que inhiben selectivamente el flujo de iones Ca^{2+} a través de los canales de voltaje tipo L de las membranas de las células excitables al tiempo que no afectan, o lo hacen muy levemente, otras corrientes iónicas. (6) También se conocen como bloqueantes de la entrada de calcio o bloqueantes de canales de calcio. (5) Según su estructura química, se subdividen en tres grupos: fenilalquilaminas, dihidropiridinas y benzotiazepinas. (6)

Verapamilo, es un miembro de la subclase de fenilalquilaminas (PAA) de los CCB (Calcium Channel Blockers). Fue el primer CCB que se descubrió y es el único miembro de esta subclase que se utiliza ampliamente en la hipertensión. (7)

Mecanismo de acción

Los antagonistas del calcio se unen específicamente a receptores localizados en la subunidad α_1 , que incluye los segmentos S_6 de los dominios III y IV. El Verapamilo y el diltiacem deben atravesar la membrana y, una vez en el citoplasma, alcanzan su receptor localizado en el interior del canal cuando éste se abre. El Verapamilo se une al segmento S_6 del dominio IV. La unión de los antagonistas de calcio a su receptor está modulada por el estado conformacional de éste: reposo, activo, inactivo. Los antagonistas del calcio presentan una afinidad muy alta por el estado inactivo, que es el que predomina al despolarizar el potencial de membrana (bloqueo dependiente de voltaje) o al prolongar la duración del potencial de acción. (6)

Farmacocinética de los antagonistas del calcio

Los antagonistas del calcio son bien absorbidos tras su administración oral, las propiedades farmacocinéticas del verapamilo se muestran en la Tabla 1. La mayor parte de los AC muestran un metabolismo significativo en su primer paso hepático. (8)

Tabla 1. Propiedades farmacocinéticas del Verapamilo.

Biodisponibilidad oral	25 %
Inicio del efecto	2 horas
Duración del efecto	9 horas
Semivida de eliminación	5 horas
Excreción en la orina sin modificaciones	3%
Concentración sérica terapéutica	0,1-0,3 mg/mL

Fármacos antiarrítmicos

El término arritmia cardiaca significa literalmente parada cardiaca, pero se utiliza para definir las alteraciones en el origen y la frecuencia del ritmo cardiaco. Las arritmias a menudo son secundarias a una cardiopatía isquémica o estructural, y son una causa importante de disfunción cardiovascular y muerte. Las arritmias cardiacas se deben principalmente a las alteraciones en la generación o la conducción del impulso cardiaco y se pueden originar en cualquier parte del corazón. (8)

La mayoría de los fármacos antiarrítmicos actúa a través del bloqueo de canales iónicos específicos del tejido cardiaco, suprimiendo de esta manera la formación o la conducción anómalas de los impulsos, o prolongando la repolarización. En función de ciertos mecanismos, se dividen los medicamentos en cuatro clases principales, como se muestra en la Tabla 2. (8)

Tabla 2. Clasificación de los medicamentos antiarrítmicos

Clase	Mecanismo	Acción
Clase I	Bloqueantes del canal de sodio	Disminuyen el automatismo anómalo y retrasan la conducción del impulso cardiaco
Clase II	Antagonistas del receptor adrenérgico β (β -bloqueantes)	Bloquean los receptores adrenérgicos β y disminuyen la estimulación simpática del automatismo cardiaco y la velocidad de conducción
Clase III	Bloqueantes del canal de potasio	Prolongan la repolarización y la duración del potencial de acción, e incrementan el periodo de refractario del tejido cardiaco
Clase IV	Antagonistas del calcio	Disminuyen el automatismo anómalo y retrasar la conducción del impulso cardiaco

Los canales iónicos del calcio se localizan en la membrana plasmática del músculo liso y los tejidos cardíacos. La entrada del calcio a través de estos canales da lugar a la despolarización de la membrana e inicia o refuerza la contracción muscular. Los AC se unen a estos canales y modifican su configuración, de manera que impiden la entrada del calcio en las células. A través de este mecanismo los AC inducen una relajación del músculo liso y suprimen la actividad cardíaca. (8)

El Verapamilo es un fármaco antiarrítmico de clase IV, induce un efecto significativo sobre el tejido cardíaco, inhibe la entrada transmembrana de iones de calcio extracelulares en las células miocárdicas y vasculares del músculo liso, provocando la dilatación de las arterias coronarias y sistémicas principales y disminuyendo la contractilidad miocárdica. (9) Se utiliza para el control o la conversión de ciertas arritmias supraventriculares, pero no es eficaz contra el tratamiento de arritmias ventriculares. Se puede administrar por vía intravenosa para la interrupción de la taquicardia supraventricular paroxística (TSPV) y se administra por vía oral en el tratamiento crónico de esta arritmia. (8)

Efectos adversos del Verapamilo

Debido al efecto sobre el nodo sinusal, la disminución de la tensión arterial no produce taquicardia refleja; la frecuencia cardíaca casi no sufre modificación e incluso puede aparecer bradicardia. Puede presentarse un bloqueo AV o una insuficiencia del miocardio. Con frecuencia se presenta estreñimiento, puesto que el verapamilo también inhibe la musculatura lisa intestinal. El Verapamilo no puede combinarse con β -bloqueantes (riesgo de bloqueo AV). (5)

Propiedades fisicoquímicas

El Verapamilo es un polvo cristalino casi blanco, prácticamente sin olor, con un sabor amargo. Funde aproximadamente a 140 °C; pH (solución agua/agua 7%) aproximadamente 4.2. (12)

Las características y propiedades fisicoquímicas principales del verapamilo se observan en la Tabla 3. (9)

Tabla 3. Características y propiedades fisicoquímicas del verapamilo

Fórmula molecular	$C_{27}H_{38}N_2O_4$
Peso molecular	454.6 g/mol
Descripción física	Sólido
Punto de ebullición	243-246 °C
Solubilidad	Insoluble en agua, soluble en benceno y éter, fácilmente soluble en alcohol

Disolución

Las formas de dosificación sólidas administradas por vía oral generalmente sufren desintegración, disolución y absorción para ingresar al torrente sanguíneo y alcanzar el sitio de acción. Para los medicamentos con baja solubilidad, la disolución es a menudo el paso limitante de la velocidad y afecta directamente la velocidad y el alcance de la absorción del medicamento. Se han desarrollado varias pruebas de disolución que se han convertido en herramientas para predecir el rendimiento in vivo y monitorear la calidad del producto. (2)

Disolución sólida

Un requisito previo para que las moléculas del fármaco se transporten a la solución en masa es que se desprendan de la superficie sólida y formen moléculas solvatadas. Este proceso se llama "solvatación", que es una reacción fisicoquímica. Las moléculas solvatadas necesitan transferirse de la interfaz sólido-líquido a la solución en masa, que es un proceso de transporte de masa. Este proceso de transporte de masa generalmente controla las tasas de disolución. La difusión usualmente juega un papel clave en este proceso de transporte, mientras que la convección también es importante en casos de medios con agitación. (2)

Disolución de partículas

La disolución de formas de dosificación sólidas generalmente implica partículas sólidas. La mayoría de las formas de dosificación oral de liberación rápida primero se desintegran en partículas pequeñas, que luego se disuelven para que el medicamento esté biodisponible. Las mismas teorías de disolución que se aplican a la disolución de superficie plana también son aplicables a la disolución de partículas. Sin embargo, la disolución de partículas sólidas es más complicada, porque el área de superficie total cambia durante la disolución. Además, las partículas tienen varias formas y distribuciones de tamaño que hacen que modelar su proceso de disolución sea aún más complicado. (2)

Pruebas de disolución de productos sólidos

La prueba de disolución es una prueba clave del rendimiento de la forma de dosificación oral sólida que puede ser una rica fuente de información para el control de calidad, la formulación y el desarrollo de procesos y, lo más importante, para la evaluación del rendimiento in vivo. De hecho, una prueba de disolución con previsibilidad demostrada para el rendimiento in vivo se puede utilizar para solicitar una disminución de los estudios de bioequivalencia de las autoridades reguladoras, lo que reduce significativamente el tiempo y el costo de desarrollo al evitar ensayos clínicos largos y costosos. En esta definición más simple, la prueba de disolución proporciona una medida del grado y la velocidad de liberación del fármaco desde una forma de dosificación en un medio acuoso bajo un conjunto de condiciones de prueba especificadas. El perfil de liberación del fármaco es el resultado de una combinación de las propiedades del ingrediente farmacéutico activo (API), el diseño de la formulación, el proceso de fabricación y el entorno químico y mecánico del método de prueba seleccionado para controlar la liberación del fármaco. Las contribuciones y la influencia de estos factores deben evaluarse cuidadosamente para desarrollar métodos de prueba de disolución significativos. (2)

La conexión entre la prueba de disolución y el rendimiento in vivo se basa en el hecho de que antes de que un agente farmacéutico activo pueda ser absorbido, primero debe disolverse en el contenido acuoso del tracto gastrointestinal (GI). En la actualidad, el interés en el desarrollo de herramientas in vivo para describir y, en última instancia, predecir el rendimiento in vivo ha sido un foco central de la investigación biofarmacéutica. (2)

Con el advenimiento de las formas de dosificación de liberación modificada, donde la cantidad de medicamento disponible es controlada deliberadamente por la formulación, se han adoptado aparatos de prueba de disolución tradicionales, y se ha desarrollado uno nuevo, para monitorear la liberación del medicamento. Las formas de dosificación de liberación prolongada tienen el potencial de proporcionar correlaciones directas entre la liberación del fármaco medida in vitro y la absorción in vivo, y se permite la flexibilidad reguladora para ciertas formulaciones y cambios de proceso cuando existe tal correlación. (2)

Debido a que no existe otra prueba de rendimiento in vitro con un vínculo tan cercano con el rendimiento in vivo, los estudios de disolución y liberación de fármacos son un requisito reglamentario para el desarrollo y la aprobación final de todos los productos farmacéuticos orales sólidos. Múltiples enfoques e instrumentos están disponibles para caracterizar la liberación del fármaco, lo que refleja la multitud de diseños de formas de dosificación y sus propiedades distintivas. (2)

El reconocimiento de que el diseño y el funcionamiento del aparato, y la selección del medio, podrían influir en el perfil de liberación del fármaco, junto con una apreciación de la relación entre un perfil de liberación del fármaco correctamente correlacionado y la absorción oral condujo a la estandarización de prácticas y equipos a través del Farmacopea de EE. UU. (2)

Componentes del desarrollo del método de un ensayo de disolución.

El desarrollo de cualquier prueba analítica para un medicamento debe comenzar con una revisión de la información existente sobre la sustancia del medicamento y el producto del medicamento. También se debe determinar la intención de la prueba. La complejidad de una prueba de disolución para fines de control de calidad, por ejemplo, puede ser diferente de una desarrollada para producir una correlación in vitro-in vivo (IVIVC). De manera similar, la elección de las condiciones de prueba para una tableta de matriz erosionada puede ser diferente de las de una tableta desintegrante, incluso cuando se usa el mismo medicamento para preparar ambas formulaciones. (2)

Aparatos de disolución

Los principales aparatos utilizados para las pruebas de disolución de formas farmacéuticas orales sólidas son el Aparato I y el Aparato II. (2)

Aparato II

Se emplean un recipiente de fondo hemisférico que contiene el medio de disolución con un husillo centrado. La temperatura del recipiente se controla dentro de límites estrechos por inmersión en un baño de agua a temperatura constante o por otra tecnología adecuada. El Aparato II usa paletas para inducir agitación, con una velocidad típica de rotación de 50-75 rpm (Figura 2). El volumen medio típico es de 500-1000 ml con 900 ml de uso más frecuente. La velocidad de rotación se selecciona como parte del proceso de desarrollo del método para cualquier velocidad de rotación que pueda justificarse como una medida adecuada del rendimiento del producto. El muestreo puede ser manual o automático, con filtración para eliminar partículas no disueltas. El tiempo de muestreo se registra como el punto de inicio del muestreo. El muestreo manual se realiza utilizando jeringas equipadas con cánulas de una longitud prescrita. Los vasos de disolución generalmente se ajustan con cubiertas que contienen puertos de muestreo para facilitar el muestreo reproducible. El muestreo puede llevarse acabo con o sin reemplazo de medio de disolución. (2)

El equipo menos utilizado para medir la liberación de fármacos a partir de productos orales sólidos incluye los Aparatos III, VII y IV.

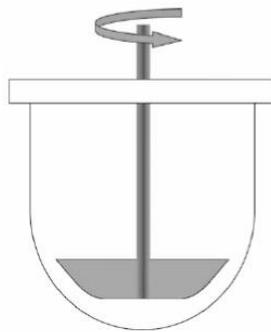


Figura 2. Ilustración esquemática del Aparato de disolución II USP (paletas)

Aparato IV

El aparato IV es una adición más reciente. Es un sistema de flujo continuo diseñado para tener un control mejorado sobre la hidrodinámica del medio. El flujo tiene un movimiento pulsátil para imitar el flujo intestinal. Este diseño también permite cambios continuos en el medio, como inducir un gradiente de pH. (2)

Perfiles de disolución

La NOM-177-SSA1-2013, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, establece que, para realizar los perfiles de disolución, se debe realizar la verificación y calibración del equipo de disolución a utilizar. El equipo y la realización de la prueba de disolución debe cumplir con las especificaciones descritas en los métodos generales de análisis MGA 0291 o MGA 0521 de la edición vigente de la FEUM y sus suplementos. Las condiciones para la prueba de perfiles de disolución deben ser las establecidas en la FEUM. En los casos donde se especifiquen estudios de perfiles de disolución en tres medios se llevarán a cabo con el aparato I (canasta) a 100 rpm o el aparato II (paletas) a 50 rpm empleando 900 mL de los medios de disolución siguientes:

- Solución 0.1 N de ácido clorhídrico pH 1.2 o fluido gástrico simulado sin enzima.
- Solución reguladora pH 4.5.
- Solución reguladora pH 6.8 o fluido intestinal simulado sin enzima. (10)

Se deben realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, en cada uno de los medios de disolución. Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos 5 tiempos de muestreo que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión. La toma de muestra debe hacerse exactamente conforme a los tiempos establecidos, con una variación máxima de 15 segundos. El volumen extraído puede o no reemplazarse; cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. En cualquier caso, para el cálculo de porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota tomada en cada muestreo. En cada uno de los medios de disolución se debe utilizar una curva de calibración del estándar de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto. (10)

Evaluación de perfiles de disolución

Según lo establecido por la NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, se deben evaluar los perfiles de disolución de la siguiente manera:

- El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco.
- Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo en cada uno de los medios de disolución.
- Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio en cada uno de los medios de disolución.
- Si el CV% del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el f_2 definido en la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{t} \sum_i (R_i - P_i)^2}} \right]$$

Donde:

t = número de tiempos de muestreo.

R_i= Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de referencia en el i-ésimo tiempo de muestreo.

P_i= Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de prueba en el i-ésimo tiempo de muestreo.

- Calcular el valor de f₂ en cada uno de los medios de disolución, comparar los valores promedio desde el primer tiempo de muestreo hasta máximo un tiempo de muestreo después de que el medicamento de referencia ha alcanzado el 85% del fármaco disuelto con un mínimo de 3 puntos, si el valor de f₂ es mayor o igual a 50, en el medio o en los 3 medios de disolución, según aplique los perfiles de disolución son similares.
- A otros valores de pH, en caso de no existir disolución suficiente para aplicar el modelo de f₂, podrán utilizarse modelos alternativos soportados con diferencias de no más del 10% y en su caso justificar la relevancia del pH en la absorción u otros factores que pudieran afectar como la descomposición química; los tiempos de muestreo deberán ser los mismos de la muestra de alta disolución.
- En el caso que tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia se disuelvan 85% o más en 15 minutos o menos tiempo, en el medio de disolución, no es necesario emplear el f₂ y los productos se clasifican como de muy rápida disolución.
- Si el CV% del porcentaje disuelto es mayor al establecido en el punto 7.5.4, de esta Norma, realizar la comparación utilizando un procedimiento de región de certeza multivariado independiente de modelo, un enfoque dependiente de modelo o modelo de series de tiempo. (10)

Validación del método analítico

El procedimiento analítico se refiere a la forma de realizar el análisis. Debe describir en detalle los pasos necesarios para realizar cada prueba analítica. Esto puede incluir, entre otros: la muestra, el estándar de referencia y las preparaciones de reactivos, el uso del aparato, la generación de la curva de calibración, el uso de las fórmulas para el cálculo, etc. (11)

La linealidad de un procedimiento analítico es su capacidad (dentro de un rango dado) para obtener resultados de prueba que son directamente proporcionales a la concentración (cantidad) de analito en la muestra. Los datos de la línea de regresión en sí pueden ser útiles para proporcionar estimaciones matemáticas del grado de linealidad. Se deben presentar el coeficiente de correlación, la intersección con el eje y, la pendiente de la línea de regresión y la suma residual de los cuadrados. Se debe incluir una gráfica de los datos. Además, un análisis de la desviación de los puntos de datos reales de la línea de regresión también puede ser útil para evaluar la linealidad. (11)

La exactitud de un procedimiento analítico expresa la cercanía de acuerdo entre el valor que se acepta como un valor verdadero convencional o un valor de referencia aceptado y el valor encontrado. Esto a veces se denomina veracidad. (11)

La precisión de un procedimiento analítico expresa la cercanía de acuerdo (grado de dispersión) entre una serie de mediciones obtenidas del muestreo múltiple de la misma muestra homogénea en las condiciones prescritas. La precisión puede considerarse en tres niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad. La precisión debe investigarse utilizando muestras homogéneas y auténticas. Sin embargo, si no es posible obtener una muestra homogénea, puede investigarse utilizando muestras preparadas artificialmente o una solución de muestra. La precisión de un procedimiento analítico generalmente se expresa como la varianza, la desviación estándar o el coeficiente de variación de una serie de mediciones. (11)

3.-OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar los perfiles de liberación de clorhidrato de verapamilo en comprimidos mediante aparato de paletas y celda de flujo continuo

Objetivos específicos

- Validar el método de disolución como lo indica la ICH.
- Determinar los perfiles de disolución de Verapamilo en comprimidos del medicamento de referencia Dilacorán® 40 mg utilizando los Aparatos 2 y 4 USP.
- Determinar los perfiles de disolución del fármaco bajo condiciones diferentes a las farmacopeicas, en 3 diferentes medios de disolución en los Aparatos 2 y 4 USP con el objetivo de documentar la liberación del principio activo en diferentes condiciones.
- Comparar los perfiles de disolución del medicamento en los diferentes medios de disolución.

4.-DESARROLLO EXPERIMENTAL

Producto

El desarrollo del siguiente trabajo experimental se llevó a cabo de la siguiente manera: se empleó el medicamento de referencia Dilacorán® 40 mg, lote 02243MC, Caducidad 20 febrero 2021, fabricado por Abbott Laboratories de México SA de CV. El producto se adquirió en una farmacia pública. Figura 3



Figura 3. Dilacorán®

Uniformidad de contenido

Se analizaron 10 tabletas individualmente, se colocó cada tableta en un matraz volumétrico de 100 ml, se agregaron 40 ml de HCl 0.1 N y se puso en agitación por 30 min, posteriormente se agregaron 20 ml de HCl 0.1 N y se dejó en agitación 15 minutos más, se llevó al aforo y se filtró. Se tomó una muestra de 1 ml y se transfirió a un matraz volumétrico de 10ml, se llevó al aforo con HCl 0.1 N y se determinó la absorbancia a 278 y 300 nm.

Valoración

Se colocó polvo de tableta equivalente a 40 mg en un matraz volumétrico de 100 ml, se agregaron 40 ml de HCl 0.1 N y se puso en agitación por 30 min, posteriormente se agregaron 20 ml de HCl 0.1 N y se dejó en agitación 15 minutos más, se llevó al aforo y se filtró. Se tomó una muestra de 1 ml y se transfirió a un matraz volumétrico de 10ml, se llevó al aforo con HCl 0.1 N y se determinó la absorbancia a 278 y 300 nm. Se realizó este procedimiento por triplicado (n=3).

Prueba de estabilidad

Se prepararon 250 mL de soluciones que contenían 20 y 80 µg/ml de clorhidrato de verapamilo en HCl 0.1 N. Posteriormente, se determinó la diferencia de absorbancias por sextuplicado a las 0, 24 y 48 horas después de haber sido preparadas y almacenadas a temperatura ambiente (25°C) y en refrigeración (4°C). Se calculó la DA a las 24 y 48 h.

Prueba de influencia del filtro

Se prepararon 250 ml de una solución de 50 µg/ml de clorhidrato de verapamilo en HCl 0.1 N. Posteriormente se filtró 10 veces con filtros de fibra de vidrio, nitrocelulosa y papel filtro. Se determinaron las absorbancias a 278 y 300 nm antes y después de filtrar la solución y se calculó la diferencia absoluta (DA) en cada filtro. $DA = [(\Delta \text{ abs inicial} - \Delta \text{ abs final}) / \Delta \text{ abs inicial} * 100]$. El filtro con menor DA se consideró como el que retuvo menos al fármaco y, por lo tanto, el que se utilizó en las pruebas de disolución.

Método analítico

La validación del método de disolución de Verapamilo en comprimidos se realizó conforme lo indica la ICH.

Validación con el fármaco

Curva de calibración: Se pesaron 10 mg de clorhidrato de verapamilo estándar, se colocaron en un matraz volumétrico de 10 ml y se llevó al aforo con HCl 0.1 N. Se tomaron los μL necesarios y se colocaron en matraces volumétricos de 25 ml y se llevaron al aforo nuevamente con HCl 0.1 N para tener soluciones de concentración 10, 30, 50, 75, 100 $\mu\text{g/ml}$. Se determinó la absorbancia de cada solución a 278 y 300 nm con celdas de cuarzo de 1 cm con HCl 0.1 N como blanco de ajuste. Se calcularon los datos de la regresión lineal restando la absorbancia obtenida a los 300 nm de la absorbancia obtenida a 278 nm. Se realizar este procedimiento varias veces, para obtener curvas de calibración.

Linealidad

Se prepararon 3 curvas de calibración con el procedimiento anterior. El coeficiente de determinación (r^2) debió ser mayor a 0.98 y el coeficiente de variación (CV) de las pendientes debió ser menor al 3%. La regresión debió ser significativa ($p < 0.05$)

Precisión

De los datos de linealidad se debió demostrar que el CV del factor respuesta (FR) fue menor que el 3% (considerando los datos de las 3 curvas). $\text{FR} = \text{respuesta}/\text{concentración}$.

Validación con el medicamento

Se pesaron 20 tabletas del medicamento de referencia, se calculó el peso promedio. Se trituraron finamente en un mortero. Se colocaron en los vasos del disolutor (900 ml de HCl 0.1 N) molido y estándar de clorhidrato de verapamilo con el equivalente a 80, 100 y 120 % de la dosis de acuerdo con la Tabla 4.

Tabla 4. Validación con el medicamento con el método de estándar adicionado

Molido eq. a (mg)	Estándar (mg)	Cantidad (mg)	Dosis (%)
22	10	32	80
30	10	40	100
38	10	548	120

Se accionó el equipo (Aparato 2 USP Sotax AT-7 Smart, paletas, a 50 rpm y a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$). A los 60 minutos se tomó una alícuota filtrada de 5 ml y se determinó la absorbancia a 278 y 300 nm y se calculó la cantidad de fármaco disuelto. Se realizó este proceso por triplicado para cada % (80, 100, 120) y por 3 días seguidos.

Linealidad

Con los resultados obtenidos se graficó la cantidad disuelta en función de la cantidad adicionada y se realizó el ANDEVA de la regresión. El valor de R^2 debió ser ≥ 0.98 y la regresión debió ser significativa ($p < 0.05$)

Exactitud

Se calculó el error relativo (ER) en un día y por los tres días en cada nivel. $\text{ER} = [(\text{cantidad encontrada} - \text{cantidad agregada}) / \text{cantidad agregada}] * 100$.

Precisión

Se calculó el CV en un día y por los tres días en cada nivel. En ambos parámetros se esperaron valores menores a 3%.

Perfiles de disolución

Se prepararon los diferentes medios de disolución de la siguiente manera:

Preparación de HCl 0.1 N: Se adicionaron 65.44 ml de ácido clorhídrico en agua, la solución se llevó a 8 litros con agua destilada y se desgasificó con vacío.

Preparación de la solución amortiguadora de acetatos pH 4.5: Se transfirieron 23.92 g de acetato trihidratado en 2.4 litros de agua destilada y se disolvieron. Se ajustó pH a 4.5 adicionando 12.5 ml de ácido acético glacial. La solución se llevó a 8 litros con agua destilada y se desgasificó con vacío.

Preparación de la solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8

Determinación de los perfiles de disolución en el Aparato 2 USP (paletas) Sotax AT-7 Smart (Figura 5)

Procedimiento: el equipo de disolución se ajustó según las especificaciones de la FEUM 11^a edición. En cada uno de los seis vasos se adicionaron 900 ml de medio de disolución (HCl 0.1 N, SA Acetatos pH 4.5 o SA Fosfatos pH 6.8) previamente filtrado y desgasificado y se dio tiempo para alcanzar los $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$, se colocó una tableta de Dilacorán® (40 mg) en cada vaso y se accionó a 50 rpm. A los 5, 10, 15, 20, 30 minutos se tomaron alícuotas de 5 ml, se determinaron las absorbancias a 278 y 300 nm y se determinó el porcentaje disuelto de fármaco. El procedimiento se realizó para 12 tabletas (n=12).



Figura 5. Aparato II USP (paletas) Sotax AT-7 Smart

Determinación de los perfiles de disolución en el Aparato 4 USP Sotax CE-6 (Figura 6)

Procedimiento: Se llevó a cabo la disolución de las tabletas Dilacoran® 40 mg, en un equipo de disolución automatizado con celdas de flujo continuo Marca Sotax, modelo CE-6. En el estudio se emplearon celdas de 22.6 mm con cama de perlas de vidrio para generar flujo laminar y filtros de fibra de vidrio. Se filtró y desgasificó previamente el medio correspondiente y se bombeó a 16 ml/min y a una temperatura de 37.0 ± 0.5 °C. Se colocaron las tabletas y se accionó el equipo. Se colectó la disolución en vasos de pp de 1 L con agitación y se tomaron muestras de 4 mL a los 5,10,15,20 y 30 min con reposición de medio de disolución. Se transfirieron 2.5 mL de las muestras en matraces volumétricos de 25 ml y se llevaron al aforo con el mismo medio de disolución, posteriormente se determinó la absorbancia a 278 y 300 nm y se calculó la cantidad disuelta. El procedimiento se realizó para 12 tabletas (n=12).



Figura 6. Aparato Figura IV USP Sotax CE-6

Análisis de datos

Con los promedios de los personajes disueltos de fármaco en cada tiempo de muestreo se obtuvieron los perfiles de disolución en ambos aparatos (2 y 4 USP) para los 3 medios de disolución. Se concluyó si el medicamento utilizado cumple con el criterio farmacopeico de Q.

Con los datos del porcentaje disuelto se compararon los perfiles con los valores de los parámetros modelo-independiente, tiempo medio de disolución (TMD) y eficiencia de disolución (ED). La comparación se realizó con un ANDEVA de un factor y prueba de comparaciones múltiples de Dunnett con ayuda del programa SigmaPlot 11.

Para comparar los perfiles con métodos modelo-dependiente se ajustaron los datos a las cinéticas de Orden cero, Primer orden, Higuchi, Korsmeyer Peppas, Hixson-Crowell, Makoid Banakar, Weibull 1, Weibull, Logistic y se obtuvieron los coeficientes de correlación ajustados (R^2 ajustado) y Criterio de Información Akaike (AIC). El modelo de mejor ajuste fue aquel que presentó el mayor valor de R^2 ajustado y menor valor de AIC. Estos ajustes se realizaron con la aplicación de Excel DDSolver.

5.-RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Uniformidad de contenido

El medicamento cumplió con la especificación marcadas por la FEUM 11^a edición “no menos de 90.0 % y no más de 110 % de la cantidad de verapamilo ($C_{27}H_{38}N_2O_4 \cdot HCl$), indicada en el marbete”, como se observa en la Tabla 5. (13)

Valoración

El medicamento empleado (Verapamilo Dilacorán®) cumplió también con la prueba de valoración como se puede observar en la Tabla 5.

Tabla 5. Uniformidad de contenido (n=10) y valoración (n=3) de clorhidrato de verapamilo. Media \pm EE.

Prueba	Clorhidrato de Verapamilo
	Resultado obtenido (%)
Uniformidad de contenido	101.04 \pm 0.67
Valoración	99.81 \pm 0.65

Prueba de estabilidad

Se evaluó la estabilidad del fármaco en solución a temperatura ambiente y a 4 °C. Se obtuvieron los resultados que se muestran a continuación en la Tabla 6, donde se puede observar que los valores menores de DA son para las 24 horas en ambas temperaturas.

Tabla 6. Valores de DA obtenidos en la prueba de estabilidad a 24 y 48 h.

	Concentración μ g/ml	Temperatura ambiente 25°C		4°C	
		24 h	48 h	24 h	48 h
Clorhidrato de Verapamilo	20	-0.79	-0.86	-0.64	-0.72
	80	-0.13	-0.22	-0.22	-0.86

Prueba de influencia del filtro

En la Tabla 7 se muestran los resultados de DA para evaluar la influencia del filtro, se puede observar que el filtro que retiene menos fármaco es el de fibra de vidrio, lo cual indica que es la mejor opción por emplear para el tratamiento de las muestras.

Tabla 7. Valores de DA obtenidos en la prueba de evaluación de influencia del filtro.

Filtro	Valor de DA
Nitrocelulosa	2.87
Fibra de vidrio	1.33
Papel filtro	1.77

Método analítico

Validación con el fármaco

Linealidad

Se muestran en la Tabla 8 los valores obtenidos de a, b, r y r² que componen la ecuación de la recta para determinar que el sistema es lineal, el cual se evaluó con 3 curvas de calibración del clorhidrato de verapamilo estándar en medio HCl 0.1 N. Como se observa en la tabla los coeficientes de determinación (r²) son mayores a 0.98 y el coeficiente de variación (CV) de las pendientes es menor al 3 % por que se concluye que si existe linealidad. Figura 7

Tabla 8. Linealidad del clorhidrato de Verapamilo estándar en HCl 0.1 N (n=3)

Concentración µg/ml	Δ Absorbancia (278 nm-300nm)			Promedio
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	
10	0.114	0.116	0.112	0.114
30	0.340	0.341	0.334	0.338
50	0.571	0.577	0.572	0.573
75	0.860	0.856	0.846	0.854
100	1.141	1.140	1.141	1.141
a	0.0114	0.0114	0.0114	0.0114
b	-0.001	0.002	-0.004	-0.001
r	0.999	0.999	0.999	0.999
r²	0.999	0.999	0.999	0.999
CV de las pendientes				0.230%

En la Tabla 9 se muestra el ANDEVA de la regresión para la linealidad del fármaco con una significancia (p<0.05).

Tabla 9. ANDEVA de la regresión para evaluar la linealidad del fármaco, Verapamilo

Origen de la sumatoria	GL	SC	PC	F	Valor crítico de F
Entre grupos	2	7.21E-05	3.61E-05	0.00022	3.8853
Dentro de los grupos	12	1.99	0.1655		
Total	14	1.9866			

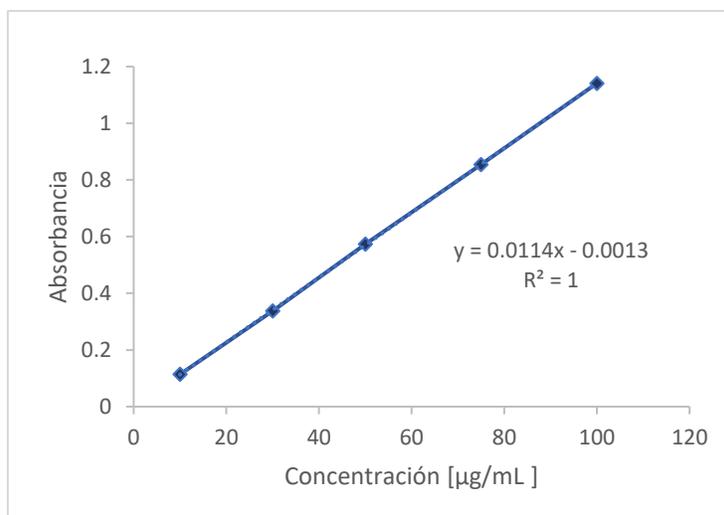


Figura 7. Linealidad del fármaco.

Precisión

En la Tabla 10 se muestran los resultados obtenidos de las 3 curvas de calibración analizadas para evaluar la precisión. Como se observa, se cumple con el de precisión ya que el CV global del factor respuesta (FR) es menor a 3%.

Tabla 10. Precisión del fármaco, clorhidrato de Verapamilo estándar (n=3).

Promedio FR	0.0114
Desviación estándar	0.0001
CV global de FR	1.0368 %

Validación con el medicamento

Linealidad

Los resultados para evaluar la linealidad del medicamento se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11. Porcentaje disuelto de Verapamilo para evaluar la linealidad del medicamento(n=3).

Dosis (%)	Adicionado (mg)	Disuelto (mg)	Recuperado (%)
80	32.19	30.48	94.71
	35.12	33.28	94.77
	32.36	29.60	91.49
100	40.08	36.79	91.79
	41.23	40.99	99.42
	42.38	41.89	98.85
120	50.54	49.76	98.46
	52.42	48.25	92.05
	51.42	50.27	97.76

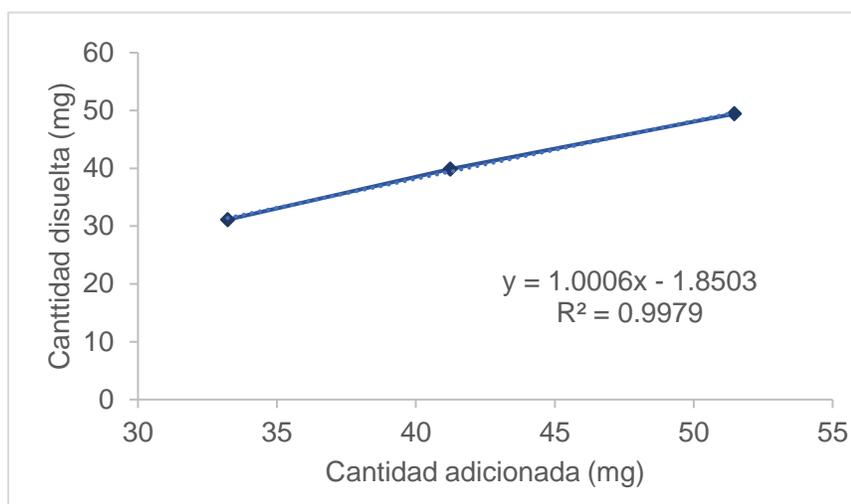


Figura 8. Linealidad del medicamento.

La linealidad del medicamento como se puede observar demuestra que tiene un r^2 mayor a 0.99 para el verapamilo Dilacorán®. Figura 8

Se realizó el análisis de regresión y se obtuvieron diferencias significativas con un valor de significancia $p < 0.05$

Exactitud y Precisión

Estos parámetros fueron evaluados con el cálculo de coeficiente de variación (CV) y el error relativo (ER) en el análisis de las tres muestras por día durante los tres días, donde se consideraron el 80, 100 y 120 % de la dosis del fármaco presente en el medicamento como se muestran los resultados obtenidos en la Tabla 12.

Tabla 12. Exactitud y precisión del medicamento datos promedio \pm desviación estándar, CV % y ER.

Adicionado (mg)	Intra-día n=3			Inter-día n=9			
	Disuelto (mg)	CV %	ER	Adicionado (mg)	Disuelto (mg)	CV %	ER
32.19	30.48 \pm 0.25	0.398	- 5.292	33.22	31.12 \pm 1.88	6.03	-6.32
40.08	36.79 \pm 0.14	1.417	- 8.204	41.23	39.89 \pm 2.42	6.07	-3.25
50.54	49.76 \pm 1.29	3.225	- 1.536	51.46	49.43 \pm 1.39	2.82	-3.95

Como se observa los valores obtenidos de CV % y ER no son adecuados por lo tanto el método a emplear no se considera exacto y preciso.

Perfiles de disolución

Perfiles en el aparato 2 USP Sotax AT-7 Smart

Se obtuvieron perfiles de disolución de Dilacoran® en el aparato 2 USP (Paletas) automatizado (Sotax AT-7 Smart) en 3 diferentes medios de disolución (HCl 0.1 N, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8) a temperatura de $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y 50 rpm. En la tabla 13 se muestran los porcentajes disueltos de las tabletas de 40 mg en diferentes medios, se observan los resultados promedio de los porcentajes disueltos a cada 5 min de muestreo y los (CV %). También se muestran los gráficos en las (Figura 9,10 y 11) de los perfiles construidos.

Tabla 13. Porcentajes disueltos \pm DE de Verapamilo con el Aparato 2 USP y su respectivo (CV%), en diferentes medios de disolución (n=12).

Tiempo (min)	Medio de disolución					
	HCl 0.1N		SA de Acetatos pH 4.5		SA de Fosfatos pH 6.8	
	Disuelto %	CV %	Disuelto %	CV %	Disuelto %	CV %
5	74.79 \pm 8.47	11.33	62.19 \pm 13.92	22.39	55.50 \pm 16.40	29.56
10	85.60 \pm 5.49	6.42	66.81 \pm 13.22	19.78	58.66 \pm 15.51	26.44
15	89.99 \pm 4.25	4.73	69.88 \pm 11.97	17.14	61.19 \pm 14.96	24.46
20	93.08 \pm 3.57	3.83	72.02 \pm 11.13	15.45	63.69 \pm 14.94	23.46
30	95.62 \pm 3.66	3.82	75.31 \pm 10.19	13.52	66.74 \pm 14.58	21.85

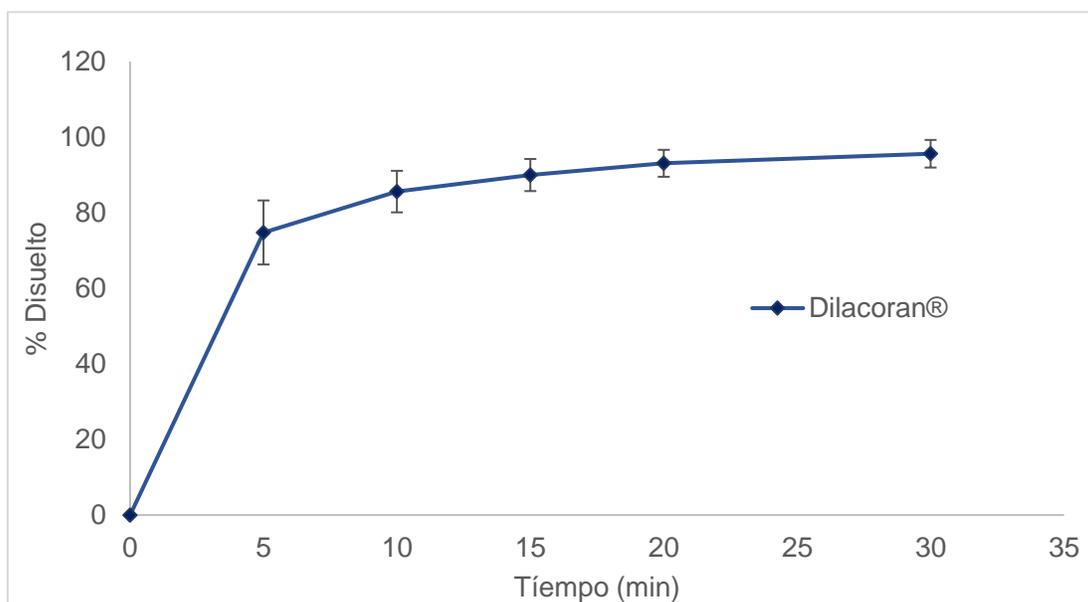


Figura 9. Perfil de disolución de Dilacoran® evaluado en el Aparato USP 2 a 50 rpm y $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ en HCl 0.1 N. Media \pm DE (n=12)

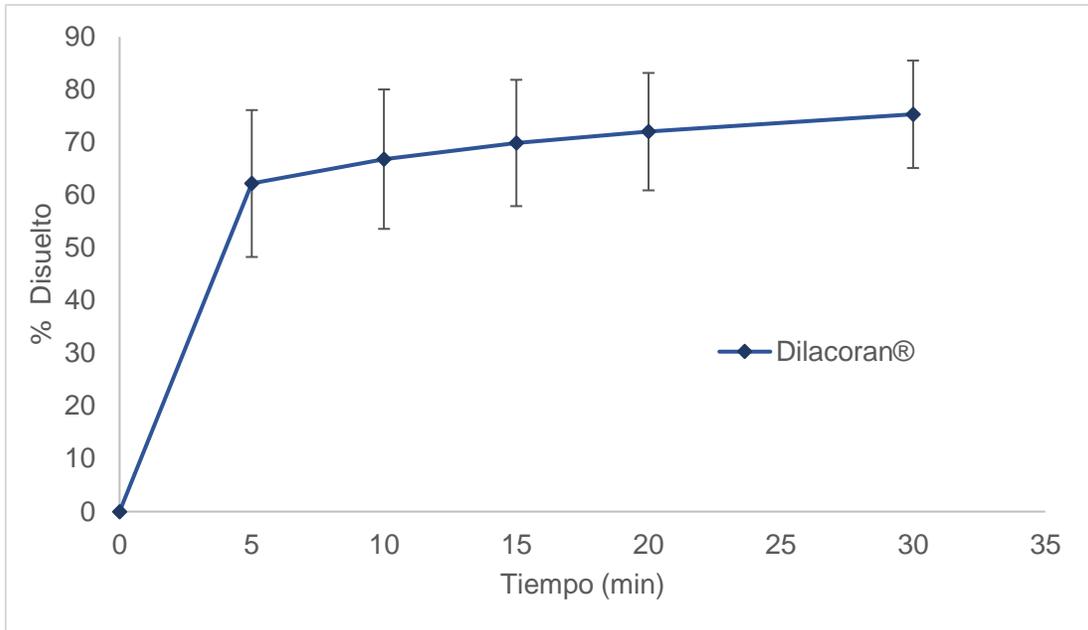


Figura 10. Perfil de disolución de Dilacoran® evaluado en el Aparato USP 2 a 50 rpm y $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ en SA de Acetatos pH 4.5. Media \pm DE (n=12)

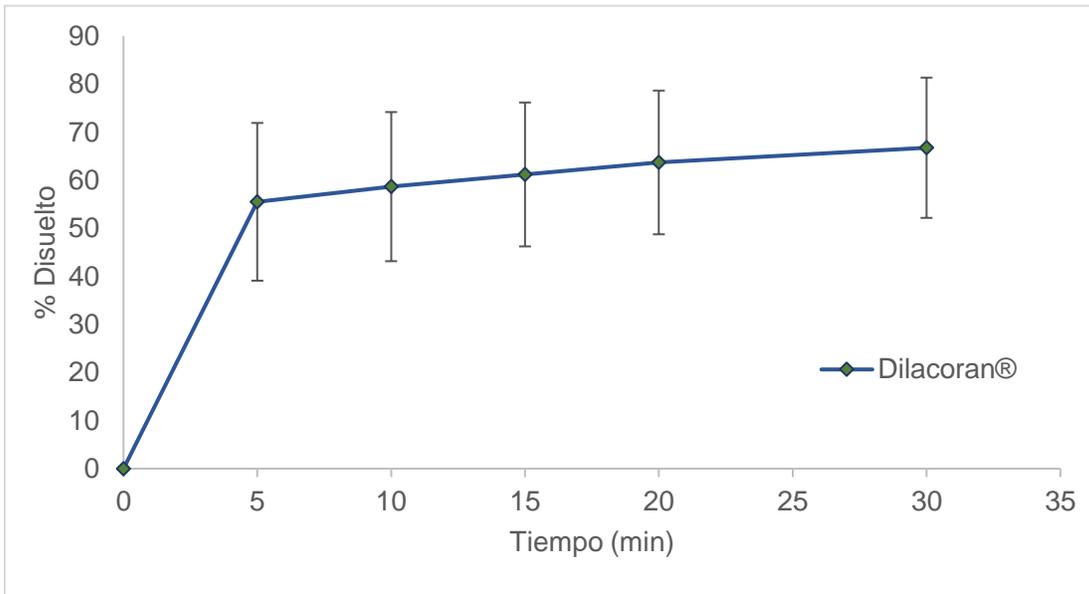


Figura 11. Perfil de disolución de Dilacoran® evaluado en el Aparato USP 2 a 50 rpm y $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ en SA de Fosfatos pH 6.8. Media \pm DE (n=12)

Como se puede observar en los perfiles de disolución el grado de liberación del fármaco decae conforme aumenta el pH, la posible relación de esto con el desempeño in vivo, tendría un impacto importante en el efecto terapéutico. En los perfiles de disolución realizados en HCl 0.1 N y Solución Amortiguadora de Acetatos pH 4.5 se logra cumplir con el criterio Q establecido por la FEUM (Q=75% a los 30 min) obteniendo 95.62 % disuelto y 75.31 % disuelto respectivamente. En el perfil realizado en medio Solución Amortiguadora de Fosfatos pH 6.8 se logró un 66.74% disuelto, lo cual no alcanza para cumplir lo establecido por la FEUM.

Las diferencias en la liberación del fármaco respecto al pH del medio de disolución podrían estar relacionadas con el efecto terapéutico y es de gran importancia conocer estas características ya que este fármaco es para el tratamiento de enfermedades cardiacas en las que la velocidad del grado de liberación debe ser rápido y eficiente para que este pueda llegar a su órgano diana.

Perfiles en el aparato 4 USP

Se obtuvieron perfiles de disolución de Dilacorán® en el aparato 4 USP (Sotax CE-6) con flujo laminar de 16 mL/min aproximadamente en 3 diferentes medios de disolución (HCl 0.1 N, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8) a temperatura de 37±0.5°C. En la tabla 14 se muestran los porcentajes disueltos de las tabletas de 40 mg en diferentes medios, se observan los resultados promedio de los porcentajes disueltos a cada 5 min de muestreo y los (CV %). También se muestran los gráficos en las (Figura 12,13 y 14) de los perfiles construidos.

Tabla 14. Porcentajes disueltos ± DE de Verapamilo con el Aparato 4 USP (Flujo laminar) y su respectivo (CV%), en diferentes medios de disolución (n=12).

Tiempo (min)	Medio de disolución					
	HCl 0.1N		SA de Acetatos pH 4.5		SA de Fosfatos pH 6.8	
	Disuelto %	CV %	Disuelto %	CV %	Disuelto %	CV %
5	75.53±5.52	7.31	77.65±14.88	19.16	47.05±2.51	5.33
10	81.16±4.16	5.12	90.26±8.82	9.78	61.06±2.77	4.54
15	86.14±2.60	3.02	92.70±14.34	15.46	69.43±6.36	9.17
20	89.94±6.44	7.16	96.09±10.81	11.25	72.80±7.21	9.91
30	90.41±1.38	1.52	96.26±4.93	5.13	81.99±5.26	6.41

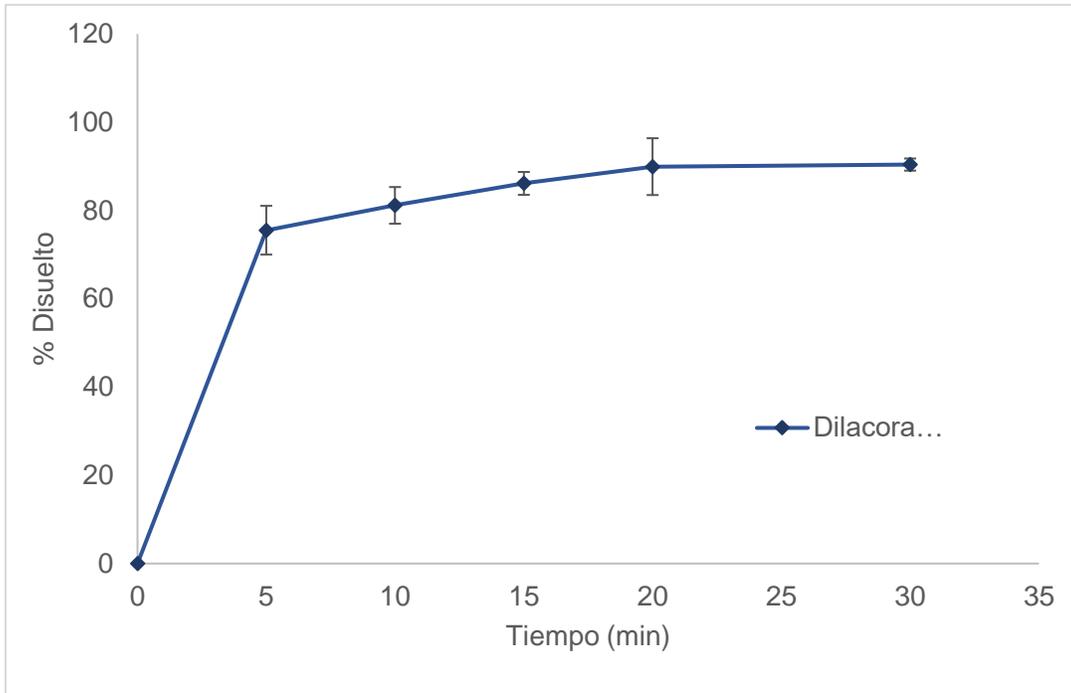


Figura 12. Perfil de disolución de Dilacorán® evaluado en el Aparato USP 4, flujo laminar de 16 mL/min y $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ en HCl 0.1 N. Media \pm DE (n=12)

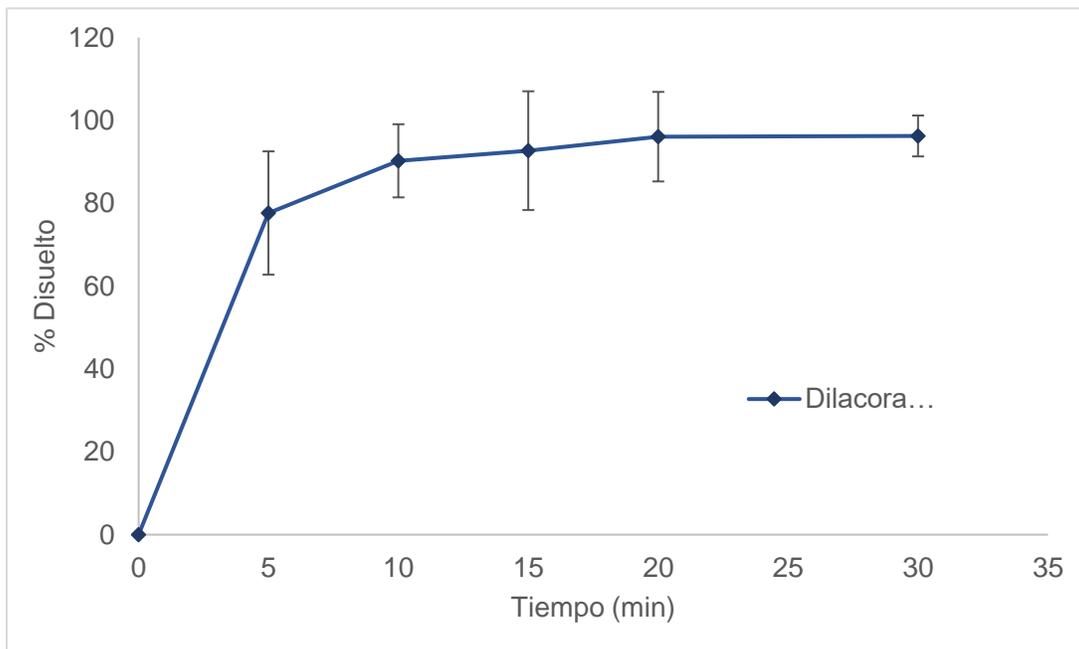


Figura 13. Perfil de disolución de Dilacorán® evaluado en el Aparato USP 4, flujo laminar de 16 mL/min y $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ en SA de Acetatos pH 4.5 Media \pm DE (n=12)

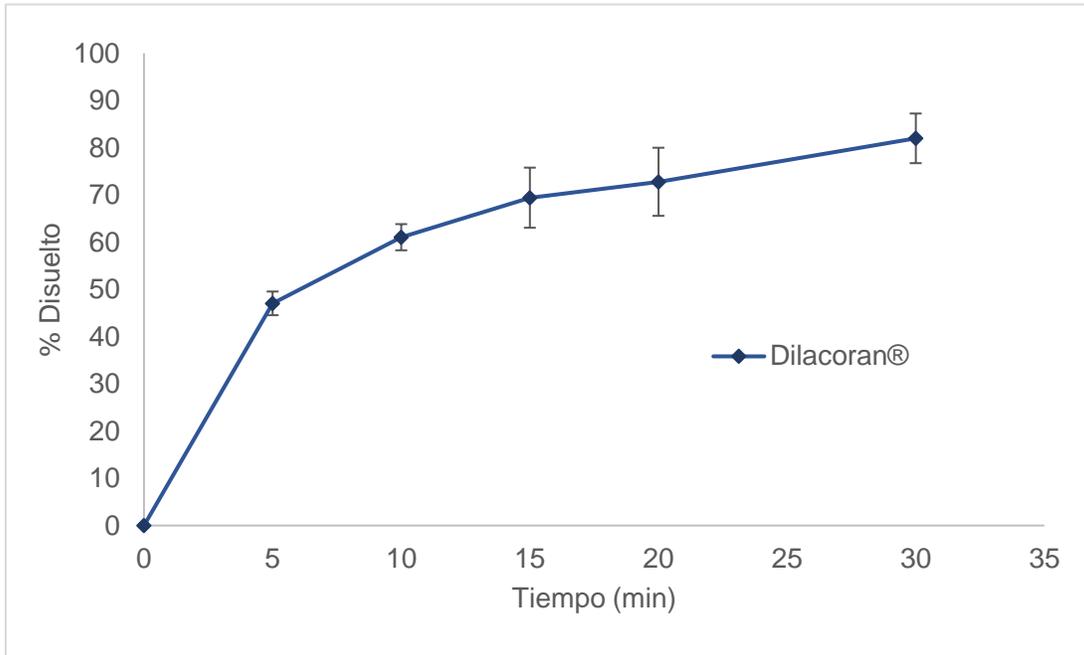


Figura 14. Perfil de disolución de Dilacoran® evaluado en el Aparato USP 4, flujo laminar de 16 mL/min y $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ en SA de Fosfatos pH 6.8 Media \pm DE (n=12)

Se esperó el mismo comportamiento observado con los perfiles realizados en el Aparato II USP, donde la liberación del fármaco disminuyó conforme aumentó el pH sin embargo contrario a esto en el Aparato IV se obtuvo un mayor porcentaje de disolución a los 30 minutos en SA de Acetatos, seguido de HCl 0.1 N y el menor en SA de Fosfatos. Estas diferencias se atribuyen al manejo manual del equipo de disolución. En los tres perfiles de disolución realizados en los diferentes medios se logró cumplir con el criterio Q establecido por la FEUM (Q=75% a los 30 min) obteniendo en medio HCL 0.1 N un 90.41 % disuelto, en SA de Acetatos 96.26% disuelto y en SA de Fosfatos se un 81.99 % disuelto.

Análisis de los perfiles

Comparación de perfiles con parámetros de modelo independiente

Los valores promedio de los parámetros de disolución modelo-independientes (MDT y DE \pm EE) calculados con los datos de disolución obtenidos en los medios en estudio en ambos aparatos (II y IV) USP se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Parámetros de disolución calculados con el método de modelo independiente. Tiempo medio de disolución (MDT) y eficiencia de la disolución (DE). Promedio \pm EE, n=12.

Medio	MDT (min) \pm EE	DE (%) \pm EE
Aparato II USP (paletas)		
HCl 0.1N	4.60 \pm 0.29	80.94 \pm 1.05
pH 4.5	4.77 \pm 0.36	63.70 \pm 3.16

pH 6.8	4.85 ± 0.31	56.27 ± 4.01
Aparato IV USP		
HCl 0.1N	4.11 ± 0.15	78.03 ± 0.64
pH 4.5	3.94 ± 0.66	83.50 ± 2.06
pH 6.8	7.51 ± 0.15	61.46 ± 1.09

Comparación de perfiles con parámetros de modelo-dependiente

De acuerdo con los ajustes realizados para evaluar los perfiles con un modelo dependiente se obtuvo que el medicamento Verapamilo (Dilacorán®), con el criterio de que los valores más altos de R2 y los más bajos en AIC indican la cinética a la que se ajusta el fármaco bajo las condiciones evaluadas, se ajustó al modelo de Weibull 4 en el Aparato II USP y al modelo Makoid-Banakar en el Aparato IV USP como se observa en la Tabla 16.

Tabla 16. Cinéticas de disolución de Verapamilo en el Aparato II USP en diferentes medios de disolución (n=12). Criterio usado para la sección del mejor modelo cinético.

Medio	Orden-cero	Primer-orden	Higuchi	Kors-meyer-Peppas	Hixson-Crowell	Makoid-Banakar	Weibull 1	Weibull 4	Logistic 1
R2 ajustado									
Aparato II USP (paletas)									
HCl 0.1N	-172.40	-0.97	-54.45	0.87	-26.43	0.91	0.91	0.85	0.92
pH 4.5	-102.67	-16.33	-30.28	0.95	-26.65	0.99	0.98	0.96	0.95
pH 6.8	-182.99	-39.47	-56.92	0.95	-59.16	0.97	0.96	0.92	0.93
Aparato IV USP									
HCl 0.1N	-32.01	-1.55	-8.10	0.60	-4.19	0.50	0.59	0.21	0.62
pH 4.5	-85.76		-29.19	0.54	-14.90	0.94	---	---	0.74
pH 6.8	-2.76	0.26	0.46	0.93	-0.23	0.93	0.94	0.89	0.94
AIC									
Aparato II USP (paletas)									
HCl 0.1N	45.81	26.68	38.64	16.06	34.15	6.83	6.90	3.99	10.93
pH 4.5	43.37	36.23	36.37	5.41	38.24	-2.16	-1.79	-1.00	4.27
pH 6.8	42.02	36.64	35.16	3.91	38.22	1.97	1.50	3.58	5.13
Aparato IV USP									
HCl 0.1N	45.82	32.72	39.28	24.37	36.34	24.97	22.47	24.31	23.54
pH 4.5	46.46		39.69	26.14	34.90	13.81	---	---	18.82
pH 6.8	40.91	30.93	30.93	19.13	34.21	16.86	16.02	16.36	18.70

6.- OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS

Se logró cumplir con todos los objetivos planteados en este proyecto, principalmente se consiguió evaluar la velocidad del grado de liberación del fármaco a partir de tabletas comerciales, empleando el Aparato 2 USP (paletas) y el Aparato 4 USP (sistema de flujo continuo) en 3 diferentes medios de disolución (diferentes pH), obteniendo perfiles de disolución en ambos equipos con Verapamilo (40 mg Dilacorán®) de referencia. De igual manera se compararon los datos de disolución mediante pruebas estadísticas utilizando comparaciones modelo dependiente (Cinéticas de disolución) y modelo independiente (DE, MDT) cumpliendo con los objetivos específicos ya que se validó el método de disolución como lo indica la ICH y bajo condiciones diferentes a las farmacopeicas, en diferentes medios de disolución y diferentes aparatos. Al evaluar el fármaco a diferentes pH, se logra determinar la velocidad y el grado de disolución en condiciones más parecidas a las del tracto gastrointestinal y al utilizar diferentes equipos de disolución se obtiene información útil en el desarrollo de medicamentos genéricos. Además, al utilizar el Aparato 4 USP se logra un ambiente hidrodinámico más parecido al tracto gastrointestinal logrando la documentación de la liberación del principio activo más parecida a lo que sucede en el organismo. La información recabada durante el desarrollo de esta investigación forma parte del proyecto de investigación Evaluación Biofarmacéutica de Medicamentos del área de Farmacocinética y Farmacodinamia del Departamento de Sistemas Biológicos que se encuentra en la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco que tiene como principal objetivo la evaluación biofarmacéutica de estos productos comerciales que se usan a nivel nacional.

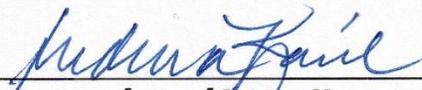
7.-CONCLUSIONES

La velocidad del grado de liberación del fármaco Verapamilo (40 mg Dilacorán®) de referencia, evaluado por el método de disolución en el Aparato 2 USP (paletas) cumple con los criterios establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Al evaluar la velocidad de liberación del Verapamilo en diferentes medios de disolución (diferente pH), se logró identificar diferencias significativas entre los perfiles de disolución del producto de referencia. En el Aparato USP 2 conforme va aumentando el pH del medio, disminuye el grado de disolución del fármaco notándose diferencias entre los perfiles. Se logró cumplir con el criterio de Q establecido por la FEUM (Q=75% a los 30 min) en los medios con pH 1.2 y 4.5 y no se alcanza en el medio con pH 6.8. En el Aparato 4 USP dadas las ventajas discriminativas en este equipo de celda de flujo continuo sobre el equipo de 2 USP, ya que refleja mejor los problemas de liberación del fármaco, las diferencias entre los perfiles de disolución fueron claras. En los perfiles de disolución obtenidos en USP4 se observa mayor grado de disolución en el medio con pH 4.5. Pese a lo anterior el fármaco cumple con el criterio de Q establecido por la FEUM (Q=75% a los 30 min) en todos los medios de disolución. La información obtenida en aparato USP 4 es más importante ya puede reflejar mejor la forma en la que se disuelve el fármaco in vivo.

8.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Domenech, J. et al., (2003) *Prácticas de biofarmacia y farmacocinética*. Departamento de farmacocinética y tecnología farmacocinética. Universidad de Barcelona.
- 2.- Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G. G. Z., Porter, W., Liu, L., & Rao, V. (Eds.). (2008). *Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory and practice*. Retrieved from <https://bidi.uam.mx:9155>
- 3.-Vijayabaskar S. et al., (2017) Analytical method development and validation for the análisis of verapamil hydrochloride and its related substances by using ultra performance liquid chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Vel's University, Pallavaram, Chennai, India
- 4.-Sanjai Sinha MD Verapamil-FDA prescribing information, side effect uses.
- 5.-Lüllmann H., Mohr K., Hein L. (2010). *Farmacología: texto y atlas*. 6ª edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.
- 6.-Velazquez, et al., (2008). *Farmacología básica y clínica*. 18ª edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.
- 7.-Bakris G., Sorrentino M., (2018) *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Third Edition. Elsevier. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323429733180011>
- 8.-Brenner G., Stevens C., (2019) *Farmacología Básica*. Quinta edición. Elsevier Health Sciences. España.
- 9.-National Center of Biotechnology Information. PubChem Verapamil. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Verapamil>
- 10.-Diario Oficial de la Federación. (2013) Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013
- 11.-International Conference on Harmonization, (1996) Validation of Analytical Procedures: Methodology Q2B. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073384.pdf> (accessed on April 15, 2019)
- 12.-Alfonso R.G., (2003) Remington Farmacia 20ª edición. Editorial Médica Panamericana S.A.
- 13.-Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM (2011) 10ª edición. Volumen II pág.2534. México

Vo. Bo de los asesores respecto a los contenidos académicos



M. en C. José Raúl Medina López



Dr. Juan Carlos Ruiz Segura



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO



División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Departamento de Sistemas Biológicos
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Informe de actividades del Servicio Social: Identificación de los perfiles de liberación del Verapamilo en comprimidos mediante aparato de paletas y celda de flujo continuo

Proyecto genérico correspondiente a: Evaluación de productos relacionados con la salud.

Alumno: Regina Lugo Ortiz
Matricula: 2153026747
+1 3465295492 Calle Hacienda de Torrecillas 14 Villa Quietud 04960
Coyoacán, CDMX México

Asesores: M. en C. José Raúl Medina López
Dr. Juan Carlos Ruiz Segura

Lugar de realización: Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia
N-102, UAM-X.

Fecha de inicio del proyecto: 20 de noviembre 2019.
Fecha de término del proyecto: 20 de mayo 2020.

Septiembre 2020

9.-RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La calidad y efectividad de los medicamentos no depende únicamente de la presencia del principio activo en el producto medicinal, sino también depende de la forma en que este principio activo llegará al tejido diana para ejercer su acción. A través del estudio de la farmacodinamia de un medicamento, se determina la relación que existe entre la formulación y los efectos farmacológicos del medicamento. (1)

El proceso de liberación de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, mayoritariamente de administración oral se compone de varios subprocesos: disgregación de la forma agregada, disolución del fármaco en el medio y, por último, en el supuesto de haber sido administrado el medicamento a un organismo vivo, difusión del principio activo en la solución hacia el lugar de absorción (paso a través de la membrana). En esta secuencia, la velocidad de disolución del fármaco, en general, se considera como una de las fases más importantes, puesto que, salvo excepciones, resulta ser el factor limitativo de la liberación y, por consiguiente, de la absorción. (1)

Debido a que no existe otra prueba de rendimiento in vitro con un vínculo tan cercano con el rendimiento in vivo, los estudios de disolución y liberación de fármacos son un requisito reglamentario para el desarrollo y la aprobación final de todos los productos farmacéuticos orales sólidos. Múltiples enfoques e instrumentos están disponibles para caracterizar la liberación del fármaco, lo que refleja la multitud de diseños de formas de dosificación y sus propiedades distintivas. (2)

Verapamilo es un agente de bloqueo de los canales de calcio (CCB) oral e intravenoso. Es útil para el tratamiento de la angina, la hipertensión y la taquiarritmia supraventricular. El verapamilo se considera un agente antiarrítmico de clase IV y es más efectivo que la digoxina para controlar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular. También se ha descrito como un inhibidor de la glucoproteína P que puede mejorar la respuesta a la quimioterapia al reducir la resistencia de las células cancerosas a los agentes antineoplásicos. Estudios recientes sobre el revelan que altas dosis del fármaco son positivas en el tratamiento de la cefalea. La dosis de verapamilo utilizada para la cefalea es aproximadamente el doble de la dosis utilizada en la enfermedad cardiovascular. (3) Con la formulación de liberación inmediata se absorbe más del 90 % de la dosis administrada por vía oral de verapamilo. Debido a la rápida biotransformación en su primer paso a través de la circulación portal, la biodisponibilidad varía del 20 al 35 %. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1 y 2 horas después de la administración oral. La vida media de eliminación promedio en estudios de dosis única varió de 2.8 a 7.4 horas. Administrado por vía oral sufre un metabolismo extenso en el hígado. (4)

En este trabajo se determinarán los perfiles de disolución del Verapamilo en comprimidos de 40 mg (Dilacorán®) utilizando el Aparato 2 USP (paletas) Sotax AT-7 Smart y el Aparato 4 USP (celda de flujo continuo) Sotax CE-6 con el fin de dar seguimiento a la

calidad de los medicamentos para el corazón que se comercializan en el mercado nacional.

OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar los perfiles de liberación de clorhidrato de verapamilo en comprimidos mediante aparato de paletas y celda de flujo continuo

Objetivos específicos

- Validar el método de disolución como lo indica la ICH.
- Determinar los perfiles de disolución de Verapamilo en comprimidos del medicamento de referencia Dilacorán® 40 mg utilizando los Aparatos 2 y 4 USP.
- Determinar los perfiles de disolución del fármaco bajo condiciones diferentes a las farmacopeicas, en 3 diferentes medios de disolución en los Aparatos 2 y 4 USP con el objetivo de documentar la liberación del principio activo en diferentes condiciones.
- Comparar los perfiles de disolución del medicamento en los diferentes medios de disolución.

CONCLUSIONES

La velocidad del grado de liberación del fármaco Verapamilo (40 mg Dilacorán®) de referencia, evaluado por el método de disolución en el Aparato 2 USP (paletas) cumple con los criterios establecidos en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. Al evaluar la velocidad de liberación del Verapamilo en diferentes medios de disolución (diferente pH), se logró identificar diferencias significativas entre los perfiles de disolución del producto de referencia. En el Aparato USP 2 conforme va aumentando el pH del medio, disminuye el grado de disolución del fármaco notándose diferencias entre los perfiles. Se logró cumplir con el criterio de Q establecido por la FEUM (Q=75% a los 30 min) en los medios con pH 1.2 y 4.5 y no se alcanza en el medio con pH 6.8. En el Aparato 4 USP dadas las ventajas discriminativas en este equipo de celda de flujo continuo sobre el equipo de 2 USP, ya que refleja mejor los problemas de liberación del fármaco, las diferencias entre los perfiles de disolución fueron claras. En los perfiles de disolución obtenidos en USP4 se observa mayor grado de disolución en el medio con pH 4.5. Pese a lo anterior el fármaco cumple con el criterio de Q establecido por la FEUM (Q=75% a los 30 min) en todos los medios de disolución. La información obtenida en aparato USP 4 es más importante ya puede reflejar mejor la forma en la que se disuelve el fármaco in vivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Domenech, J. et al., (2003) *Prácticas de biofarmacia y farmacocinética*. Departamento de farmacocinética y tecnología farmacocinética. Universidad de Barcelona.
- 2.- Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G. G. Z., Porter, W., Liu, L., & Rao, V. (Eds.). (2008). *Developing solid oral dosage forms: Pharmaceutical theory and practice*. Retrieved from <https://bidi.uam.mx:9155>
- 3.-Vijayabaskar S. et al., (2017) Analytical method development and validation for the análisis of verapamil hydrochloride and its related substances by using ultra performance liquid chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Vel's University, Pallavaram, Chennai, India
- 4.-Sanjai Sinha MD Verapamil-FDA prescribing information, side effect uses.
- 5.-Lüllmann H., Mohr K., Hein L. (2010). *Farmacología: texto y atlas*. 6ª edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.
- 6.-Velazquez, et al., (2008). *Farmacología básica y clínica*. 18ª edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.
- 7.-Bakris G., Sorrentino M., (2018) *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Third Edition. Elsevier. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323429733180011>
- 8.-Brenner G., Stevens C., (2019) *Farmacología Básica*. Quinta edición. Elsevier Health Sciences. España.
- 9.-National Center of Biotechnology Information. PubChem Verapamil. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Verapamil>
- 10.-Diario Oficial de la Federación. (2013) Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013
- 11.-International Conference on Harmonization, (1996) Validation of Analytical Procedures: Methodology Q2B. http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm_073384.pdf (accessed on April 15, 2019)
- 12.-Alfonso R.G., (2003) Remington Farmacia 20ª edición. Editorial Médica Panamericana S.A.
- 13.-Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM (2011) 10ª edición. Volumen II pág.2534. México

Vo. Bo de los asesores respecto a los contenidos académicos



M. en C. José Raúl Medina López



Dr. Juan Carlos Ruiz Segura